

## 基础研究

## · 综述 ·

## 成纤维细胞生长因子 1 与糖脂代谢

许瀚元 朱惠娟 龚凤英

中国医学科学院, 北京协和医学院, 北京协和医院内分泌科, 卫健委内分泌重点实验室, 协和转化医学中心 100730

通信作者: 龚凤英, Email: fygong@sina.com

**【摘要】** 成纤维细胞生长因子 1 (FGF1) 是成纤维细胞生长因子 (FGFs) 家族的一员, 能够通过自分泌或旁分泌方式促进血管生发、促进细胞增殖分裂, 与肿瘤发生及器官发育不良等疾病密切相关。近期研究发现, FGF1 还具有内分泌作用。一方面, 外周注射 FGF1 能够通过血液循环作用于外周组织, 增加其胰岛素敏感性, 改善糖代谢异常; 另一方面, 中枢脑室内注射 FGF1 还能够通过抑制垂体促肾上腺皮质激素 (ACTH) 的分泌, 从而使皮质醇分泌减少, 促进糖酵解, 抑制糖异生, 使血糖水平显著降低。另外, FGF1 还能够过氧化物酶体增殖物活化受体 (PPAR) $\gamma$  的调节下, 参与脂肪组织重塑, 并调控脂肪分解, 参与脂代谢的调节进程。因此, FGF1 作为一种代谢调节因子, 在糖、脂代谢调节中发挥着重要作用, 有望在未来成为治疗 2 型糖尿病的新靶点。

**【关键词】** 成纤维细胞生长因子 1; 脂肪组织; 糖代谢; 脂代谢

**基金项目:** 国家自然科学基金 (30540036, 30771026, 81370898); 北京市自然科学基金 (7082079, 7182130); 人社部留学人员科技活动项目择优资助经费 (启动类); 国家临床重点专科建设项目单位 (WBYZ2011-873); 协和中青年基金项目 (2013-020)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2019.03.011

**Fibroblast growth factor 1 and glucolipid metabolism** Xu Hanyuan, Zhu Huijuan, Gong Fengying. Key Laboratory of Endocrinology of National Health Commission, Department of Endocrinology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Science and Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

Corresponding author: Gong Fengying, Email: fygong@sina.com

**【Abstract】** Fibroblast growth factor 1 (FGF1), as a member of the fibroblast growth factor family, is reported to be able to promote angiogenesis, cell division and proliferation in intracrine and paracrine manner, therefore closely connecting to the pathogenesis of cancer and congenital organ dysplasia. Recent researches revealed that FGF1 has endocrine functions as well. On the one hand, studies showed that peripheral injection of FGF1 could improve insulin sensibility in multiple tissues, thus resulting in overall improvement of glucose metabolism through blood circulation. On the other hand, intracerebroventricular injection of FGF1 inhibited the secretion of adrenocorticotrophic hormone and decreased corticosterone secretion, subsequently promoting glycolysis as well as suppressing gluconeogenesis, resulting in reduced blood glucose. In addition, FGF1 was also reported to play a role in lipid metabolism through monitoring adipose tissue remodeling and lipolysis under the regulation of peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  (PPAR $\gamma$ ). In conclusion, acting as a metabolic regulator, FGF1 plays an important role in modulating glucose and lipid metabolism. Therefore, it might be a promising pharmaceutical target in the treatment of type 2 diabetes.

**【Key words】** Fibroblast growth factor 1; Adipose tissue; Glucose metabolism; Lipid metabolism

**Fund program:** National Natural Science Foundation of China (30540036, 30771026, 81370898); Natural Science Foundation of Beijing (7082079, 7182130); Scientific Research Foundation for the Selected Returned Overseas Chinese Scholars, The Ministry of Human Resources and Social Security of China; The Program of National Key Clinical Specialty Construction (WBYZ2011-873); PUMCH Foundation (2013-020)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2019.03.011

成纤维细胞生长因子(FGF)1 属于 FGFs 家族成员,在多种组织器官中均有表达<sup>[1]</sup>。既往研究认为,FGF1 能够以自分泌及旁分泌方式促进细胞分裂与增殖,在胚胎发育、创面愈合等过程中发挥重要作用,与肿瘤发生与先天性器官发育不良的发生、发展密切相关<sup>[2]</sup>。2012 年,Jonker 等<sup>[3]</sup>在《Nature》杂志上发表的文章首次发现,FGF1 还具有内分泌作用。缺乏 FGF1 的小鼠在高脂饮食喂养下出现显著的高血糖及胰岛素抵抗表现,而外周及中枢注射 FGF1 能够均显著改善此类小鼠的糖代谢异常<sup>[3,4]</sup>。同时,在脂肪组织内,FGF1 水平还受过氧化物酶体增殖物活化受体  $\gamma$ (PPAR $\gamma$ ) 的调控,参与脂肪组织重塑与脂肪分解等生物学进程<sup>[5]</sup>。此外,人群研究也发现,与正常人相比,肥胖及糖尿病患者血 FGF1 水平均出现显著变化,且与血糖、脂代谢指标水平密切相关,提示 FGF1 可能在糖、脂代谢调节中具有重要作用<sup>[6-8]</sup>。本文将对 FGF1 的结构、分布、功能及其在糖、脂代谢调节中相关作用的最新研究进展予以综述。

## 1 FGF1 概述

在 FGFs 家族中,FGF1 是最先被发现的成员。1986 年,FGF1 由 Jaye 等<sup>[9]</sup>首次分离并报道。FGF1 基因定位在人染色体 5q31.3 区域,含有 11 个外显子,其编码的 FGF1 蛋白相对分子质量约为 16 000,由 155 个氨基酸构成,在多个器官如大脑、肾脏、脂肪组织中均有表达。1991 年,Eriksson 等<sup>[10]</sup>报道了 FGF1 蛋白的晶体结构,发现其具有 4 个不同的 FGF 受体结合域,能够非特异性地与细胞膜表面不同类型的 FGF 受体结合,因此在全身器官发生、血管重塑及创面愈合中发挥重要作用,也因此与肿瘤的发生及先天性器官发育不良等疾病密切相关<sup>[11]</sup>。

近期研究发现,FGF1 还能够作为一种代谢调节因子参与机体糖、脂代谢调节,因此有望成为治疗 2 型糖尿病(T2DM)等代谢异常疾病的新靶点。

## 2 FGF1 在糖代谢调节中的作用及机制

2012 年,Jonker 等<sup>[3]</sup>通过制作 FGF1 基因敲除小鼠模型发现,FGF1<sup>-/-</sup>小鼠在高脂饮食喂养下出现显著的高血糖及胰岛素抵抗表现。而进一步给予高脂饮食诱导肥胖(DIO)小鼠皮下注射 FGF1 后,小鼠空腹血糖水平明显降低,且此现象在腹腔及静脉注射 FGF1 后同样出现。FGF1 基因敲除和 FGF1 干预的小鼠实验首次证实,FGF1 可能具有调节糖代谢的作用。与上述 Jonker 等的研究结果相一致,2014 年,Suh 等<sup>[12]</sup>在自发性胰岛素抵抗的 Lep<sup>ob/ob</sup>及 Lep<sup>pr<sup>db</sup>/db</sup>小鼠中也得到了类似的结果,两种小鼠模型

在单次 FGF1 注射后,血糖水平均下降,且在注射 48 h 后血糖仍低于注射前血糖水平。研究人员进一步给 Lep<sup>ob/ob</sup>小鼠进行 35 d 的长程 FGF1 注射,发现与对照组相比,FGF1 注射后的小鼠血糖水平降低超过 50%,且葡萄糖耐量试验及胰岛素耐量试验均显示,胰岛素敏感性明显改善,提示 FGF1 的降血糖及改善胰岛素敏感性作用能够在注射后长期维持<sup>[12]</sup>。有趣的是,单次或是长程 FGF1 注射后均不会导致小鼠低血糖,且小鼠胰岛素水平较对照组反而降低。为了进一步探究 FGF1 的降糖作用是否与胰岛素有关,研究人员先利用链脲唑菌素(STZ)破坏小鼠胰岛  $\beta$  细胞,建立 1 型糖尿病(T1DM)小鼠模型,发现在给予此类小鼠注射 FGF1 后,其血糖并未出现明显下降,提示外周注射 FGF1 降低血糖作用依赖于胰岛素的存在。而进一步分离正常小鼠的胰岛细胞,并用 FGF1 对高糖培养基培养的胰岛细胞进行处理后发现,FGF1 处理组细胞上清液中胰岛素水平与对照组相比无显著变化,说明 FGF1 的降糖作用并不是直接通过促进胰岛素分泌来实现的。再进一步对长程 FGF1 处理的 DIO 小鼠行高胰岛素正糖钳夹试验发现,FGF1 处理组小鼠葡萄糖输注速率显著高于对照组,同时肝脏及骨骼肌葡萄糖摄取率均上升<sup>[12]</sup>。这些结果提示,FGF1 主要通过改善小鼠外周组织胰岛素的敏感性,也就是作为一种胰岛素增敏剂,发挥改善糖代谢异常的作用。

进一步研究发现,中枢脑室内注射 FGF1 同样能够对糖代谢产生影响<sup>[13]</sup>。2016 年,Scarlett 等<sup>[4]</sup>构建了 Lep<sup>ob/ob</sup>小鼠模型,发现与对照组相比,经侧脑室或第三脑室注射 FGF1 能够使空腹 8 h 的小鼠血糖立即下降 25%,不仅如此,小鼠血糖水平在注射 7 d 后逐渐降至正常,并在随后的 17 周中维持在正常范围内波动,说明单次脑室内(ICV)注射 FGF1 能够通过影响中枢,发挥血糖调节作用。但进一步研究发现,FGF1 的中枢作用在胰岛素缺乏和不缺乏的糖尿病小鼠模型中使血糖降低的机制并不一致。Perry 等<sup>[14]</sup>在胰岛素缺乏的 T1DM 小鼠中研究发现,与对照组相比,6 h 空腹的 T1DM 小鼠模型在 ICV 注射 FGF1 后,血浆促肾上腺皮质激素(ACTH)及皮质醇水平下降幅度超过 50%,同时血糖水平显著下降,而利用动脉输注将 FGF1 注射后的小鼠皮质醇水平补充至与对照组一致后,小鼠血糖水平明显回升,提示在胰岛素缺乏情况下,ICV 注射 FGF1 可能能够通过抑制 ACTH 及皮质醇的分泌,促进糖酵解,抑制糖异生,从而发挥降低血糖的作用<sup>[15]</sup>。Scarlett 等<sup>[4]</sup>进一步在以自发胰岛素抵抗的 Lep<sup>ob/ob</sup>

小鼠为实验对象的研究中发现,小鼠血糖水平在 ICV 注射 FGF1 后同样出现显著下降,但血浆皮质醇水平却并无明显变化,此结果同样在 DIO 小鼠模型中得到证实,说明在胰岛素不缺乏的  $Lep^{ob/ob}$  及 DIO 小鼠模型中,FGF1 的降血糖作用不通过抑制皮质醇分泌来实现。目前,FGF1 降低胰岛素缺乏和不缺乏的小鼠血糖的具体机制尚不明确<sup>[16-17]</sup>,仍有待进一步研究。

关于血清 FGF1 在糖尿病患者中的变化,2016 年,Wang 等<sup>[6]</sup>在对 80 例新确诊的成年 T2DM 患者的研究发现,与对照组相比,患者血 FGF1 水平明显升高( $P < 0.05$ ),且与空腹血糖、糖化血红蛋白及稳态模型评估-胰岛素抵抗指数等指标呈正相关。也就是说,胰岛素抵抗程度越重,血清 FGF1 水平越高。Zhu 等<sup>[7]</sup>在对 154 例体重指数  $\geq 28 \text{ kg/m}^2$  的中国成年肥胖患者的研究中也发现,其血 FGF1 水平与糖化血红蛋白呈正相关。与在成年人群中的研究结果类似,2018 年,Wang 等<sup>[8]</sup>在对 44 例 5~15 岁青少年肥胖患者的研究中发现,肥胖儿童血 FGF1 基线水平较正常儿童明显升高,且升高幅度与糖化血红蛋白、空腹胰岛素、稳态模型评估-胰岛素抵抗指数等糖代谢指标呈正相关。而这些肥胖儿童在减重后,血 FGF1 水平出现显著下降,同时其下降幅度也与血中糖代谢指标变化幅度呈正相关,进一步证明 FGF1 可能参与机体的糖代谢调节进程,并与 T2DM 的发生、发展密切相关。

### 3 FGF1 在脂代谢调节中的作用及机制

如前所述,FGF1 作为一种代谢调节因子,能够在外周通过增加组织对胰岛素的敏感性,并在中枢通过胰岛素依赖和不依赖两种方式调节血糖,共同发挥调节糖代谢作用<sup>[18]</sup>。2012 年,Jonker 等<sup>[3]</sup>在 DIO 小鼠中也发现,与对照组相比,其脂肪组织中 FGF1 水平显著升高。进一步以高脂饮食喂养 FGF1<sup>-/-</sup>小鼠后,发现其总脂肪组织含量升高,提示 FGF1 可能与脂代谢调节密切相关。进一步研究发现,虽然此类小鼠总脂肪组织含量升高,但其内脏脂肪,尤其是附睾白色脂肪含量反而减少,再采用定量 PCR 技术后发现,其附睾白色脂肪中 PPAR $\gamma$  水平显著上升<sup>[3]</sup>。而 PPAR $\gamma$  是脂代谢中的重要调节因子<sup>[19]</sup>。为探究脂肪组织内 FGF1 与 PPAR $\gamma$  在脂代谢调节中的关系,研究人员首先构建了 PPAR $\gamma$  敲除的小鼠模型,发现与对照组相比,此类小鼠脂肪组织内 FGF1 水平降低,提示 PPAR $\gamma$  可能是调节 FGF1 的上游信号。进一步分离单个组织细胞,采用荧光素酶报告基因方法,检测 PPAR $\gamma$  激动剂罗格列酮处理后

的细胞 FGF1 表达量,发现与对照组相比,PPAR $\gamma$  激动剂处理后细胞 FGF1 表达量显著增加。而进一步以 DNA 微阵列芯片技术发现,FGF1 基因转录起始位点上游存在一个 60 bp 左右的高度保守的过氧化物酶体增殖子效应元件 (PPRE),且在以定点突变技术将此 PPRE 特异性敲除后,发现与对照组相比,PPAR $\gamma$  处理后脂肪细胞中 FGF1 表达水平无明显差异<sup>[3]</sup>。这些研究结果揭示,PPAR $\gamma$  能够通过 FGF1 基因上游 PPRE 结合,促进脂肪组织内 FGF1 的表达。

既往研究表明,脂肪组织能够在多种因素的调控下,通过调整组织内细胞种类、数目与体积,重建血运等过程,适应不同的营养状态与代谢水平,以维持机体能量摄入与消耗的动态平衡<sup>[20]</sup>。这一过程称为脂肪组织重塑 (adipose tissue remodeling)<sup>[21]</sup>。Jonker 等<sup>[3]</sup>发现,与对照组相比,高脂饮食喂养的 FGF1<sup>-/-</sup>小鼠体质量增加,总脂肪组织体积增加。但与正常脂肪组织相比,其内脏脂肪组织内出现血管增生与脂肪细胞形态异常,提示缺乏 FGF1 小鼠在高能量摄入状态下,脂肪组织重塑异常,且在以普通饮食替换高脂饮食继续饲养此类小鼠后,其异常增殖的脂肪组织并不能恢复正常。而进一步分离这些异常脂肪组织进行研究后发现,与正常脂肪组织相比,其纤维化及淋巴细胞浸润程度更为显著,同时伴有脂肪组织内总游离脂肪酸水平升高<sup>[3]</sup>。这些结果提示,FGF1 可能对脂肪组织重塑过程中脂肪组织内脂代谢进程具有重要调节作用,缺乏 FGF1 可能会导致脂肪组织形态异常,游离脂肪酸释放增加,导致脂质异位堆积,进而影响全身脂代谢进程<sup>[22]</sup>。也就是说,在内脏脂肪组织中,FGF1 受 PPAR $\gamma$  的调控,参与调节脂肪组织重塑及脂肪分解,在机体脂代谢调节中发挥重要作用<sup>[5]</sup>。

关于 FGF1 在肥胖人群中的变化,2017 年,Zhu 等<sup>[7]</sup>在 154 例体重指数  $\geq 28 \text{ kg/m}^2$  的中国成年肥胖患者中的研究也发现,患者血 FGF1 水平与体重指数及甘油三酯水平呈负相关,且在调整了年龄、性别等因素后,体重指数还是血 FGF1 水平的独立影响因素。与上述研究结果不同,2018 年,Wang 等<sup>[8]</sup>在青少年肥胖患者的研究中发现,与正常儿童相比,青少年肥胖患者血 FGF1 水平升高,并与体重指数、腰围及低密度脂蛋白水平呈正相关,而减重后其水平出现显著下降,且其变化趋势与腰围及低密度脂蛋白水平等脂代谢相关指标下降幅度呈正相关。上述研究提示,FGF1 与脂代谢密切相关,但在不同人群中可能与血中脂代谢指标存在不同的相关关系。导

致这一结果差异的原因可能与不同试验纳入人群基线情况、干预手段及分组不同有关。

综上所述,FGF1 作为一种在全身多个器官中表达的细胞间信号分子,除能够以自分泌、旁分泌方式在器官发生、血管重塑及创面愈合中发挥重要作用外,还具有内分泌功能,能够作为一种代谢调节因子影响机体糖、脂代谢调节进程。血 FGF1 水平在新诊断的成年 T2DM 患者中水平较高,而 FGF1<sup>-/-</sup>小鼠模型表现出显著的空腹血糖升高与胰岛素抵抗。外周注射 FGF1 能够通过增加外周组织胰岛素敏感性,降低糖尿病模型小鼠的血糖;中枢注射 FGF1 则能够通过抑制 ACTH 及皮质醇分泌,从而促进糖酵解,抑制糖异生,发挥降低血糖作用。此外,与正常人相比,肥胖患者血 FGF1 水平同样出现变化,进一步研究发现,FGF1 还能够在 PPAR $\gamma$  调控下,参与调控脂肪组织重塑与脂肪分解,发挥脂代谢调节作用。关于 FGF1 在糖、脂代谢调节中的具体机制,仍存在许多需要进一步研究的问题,但鉴于目前关于 FGF1 与糖、脂代谢研究中所揭示的两者间的密切关系,其非常有希望成为未来治疗 T2DM 的研究靶点。

### 参 考 文 献

- [1] Itoh N, Nakayama Y, Konishi M. Roles of FGFs as paracrine or endocrine signals in liver development, health, and disease[J]. Front Cell Dev Biol, 2016, 4; 30. DOI: 10. 3389/fcell. 2016. 00030.
- [2] Imamura T. Physiological functions and underlying mechanisms of fibroblast growth factor (FGF) family members: recent findings and implications for their pharmacological application[J]. Biol Pharm Bull, 2014, 37(7): 1081-1089.
- [3] Jonker JW, Suh JM, Atkins AR, et al. A PPAR $\gamma$ -FGF1 axis is required for adaptive adipose remodelling and metabolic homeostasis[J]. Nature, 2012, 485 (7398): 391-394. DOI: 10. 1038/nature10998.
- [4] Scarlett JM, Rojas JM, Matsen ME, et al. Central injection of fibroblast growth factor 1 induces sustained remission of diabetic hyperglycemia in rodents[J]. Nat Med, 2016, 22(7): 800-806. DOI: 10. 1038/nm. 4101.
- [5] Sun K, Scherer PE. The PPAR $\gamma$ -FGF1 axis: an unexpected mediator of adipose tissue homeostasis[J]. Cell Res, 2012, 22(10): 1416-1418. DOI: 10. 1038/cr. 2012. 94.
- [6] Wang S, Yang Q, Yu S, et al. Fibroblast growth factor 1 levels are elevated in newly diagnosed type 2 diabetes compared to normal glucose tolerance controls[J]. Endocr J, 2016, 63(4): 359-365. DOI: 10. 1507/endocrj. EJ15-0627.
- [7] Zhu J, Wang Y, Zhu K, et al. Serum fibroblast growth factor 1 is associated with the decreased risk of obesity in human[J]. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2017, 125(5): 322-326. DOI: 10. 1055/s-0043-104532.
- [8] Wang A, Yan X, Zhang C, et al. Characterization of fibroblast growth factor 1 in obese children and adolescents[J]. Endocr Connect, 2018, 7(8): 932-940. DOI: 10. 1530/EC-18-0141.
- [9] Jaye M, Howk R, Burgess W, et al. Human endothelial cell growth factor: cloning, nucleotide sequence, and chromosome localization[J]. Science, 1986, 233(4763): 541-545.
- [10] Eriksson AE, Cousens LS, Weaver LH, et al. Three-dimensional structure of human basic fibroblast growth factor[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1991, 88(8): 3441-3445.
- [11] Beenken A, Mohammadi M. The FGF family: biology, pathophysiology and therapy[J]. Nat Rev Drug Discov, 2009, 8(3): 235-253. DOI: 10. 1038/nrd2792.
- [12] Suh JM, Jonker JW, Ahmadian M, et al. Endocrinization of FGF1 produces a neomorphic and potent insulin sensitizer[J]. Nature, 2014, 513(7518): 436-439. DOI: 10. 1038/nature13540.
- [13] Suzuki S, Li AJ, Ishisaki A, et al. Feeding suppression by fibroblast growth factor-1 is accompanied by selective induction of heat shock protein 27 in hypothalamic astrocytes[J]. Eur J Neurosci, 2001, 13(12): 2299-2308.
- [14] Perry RJ, Lee S, Ma L, et al. FGF1 and FGF19 reverse diabetes by suppression of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis[J]. Nat Commun, 2015, 6: 6980. DOI: 10. 1038/ncomms7980.
- [15] Perry RJ, Zhang XM, Zhang D, et al. Leptin reverses diabetes by suppression of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis[J]. Nat Med, 2014, 20(7): 759-763. DOI: 10. 1038/nm. 3579.
- [16] Scarlett JM, Schwartz MW. Gut-brain mechanisms controlling glucose homeostasis[J]. F1000Prime Rep, 2015, 7: 12. DOI: 10. 12703/P7-12.
- [17] Steinbusch L, Labouèbe G, Thorens B. Brain glucose sensing in homeostatic and hedonic regulation[J]. Trends Endocrinol Metab, 2015, 26(9): 455-466. DOI: 10. 1016/j. tem. 2015. 06. 005.
- [18] Gasser E, Moutos CP, Downes M, et al. FGF1-a new weapon to control type 2 diabetes mellitus[J]. Nat Rev Endocrinol, 2017, 13(10): 599-609. DOI: 10. 1038/nrendo. 2017. 78.
- [19] Tontonoz P, Spiegelman BM. Fat and beyond: the diverse biology of PPARgamma[J]. Annu Rev Biochem, 2008, 77: 289-312. DOI: 10. 1146/annurev. biochem. 77. 061307. 091829.
- [20] Lee YH, Mottillo EP, Granneman JG. Adipose tissue plasticity from WAT to BAT and in between[J]. Biochim Biophys Acta, 2014, 1842(3): 358-369. DOI: 10. 1016/j. bbadis. 2013. 05. 011.
- [21] Choe SS, Huh JY, Hwang IJ, et al. Adipose tissue remodeling: its role in energy metabolism and metabolic disorders[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2016, 7: 30. DOI: 10. 3389/fendo. 2016. 00030.
- [22] Sun K, Kusminski CM, Scherer PE. Adipose tissue remodeling and obesity[J]. J Clin Invest, 2011, 121(6): 2094-2101. DOI: 10. 1172/JCI45887.

(收稿日期:2018-09-18)

(本文编辑:饶颖)